

# Alteraciones moleculares y ambientales implicadas en el desarrollo de las anomalías renales congénitas

Sara Gómez Conde<sup>1,2,3</sup>, Alejandro García Castaño<sup>1,2</sup> y Leire Madariaga<sup>1,2,3,4</sup>

1. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain.

2. CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN, Madrid, Spain.

3. Pediatric Department, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain.

4. Pediatric Nephrology Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain.

## RESUMEN

El término CAKUT (del inglés, *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) hace referencia a las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, que son una de las malformaciones más frecuentes en el ser humano. A pesar de que la mayoría son leves y no repercuten de forma importante sobre la función renal a largo plazo, las CAKUT son la causa más frecuente de enfermedad renal crónica avanzada en el niño y el adulto joven a nivel mundial.

Aunque el mecanismo causal preciso de estas malformaciones no es conocido en la mayoría de los casos, en las últimas décadas se han descubierto múltiples genes implicados en el desarrollo embrionario renal cuyas alteraciones son causa de desarrollo de CAKUT, bien de manera aislada o formando parte de un síndrome. Además, estudios poblacionales y de casos-controles han implicado a numerosos factores ambientales (dieta y déficits nutricionales, enfermedades maternas, tóxicos) como potenciales factores de riesgo de desarrollo de CAKUT, y algunos de estos se han confirmado en modelos murinos. En algunos casos se ha demostrado una interacción de las alteraciones ambientales sobre la cascada de genes que regula estrechamente el desarrollo embrionario renal, comportándose así como factores epigenéticos.

El desarrollo de disfunción renal a largo plazo en las CAKUT depende del grado de masa renal funcionante al nacer. Sin embargo, en algunas CAKUT de origen genético, la presencia de anomalías extrarrenales puede ser un factor de riesgo adquirido de disfunción renal y empeorar el pronóstico a largo plazo de la función renal.

## Palabras clave:

Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, CAKUT, etiología, genética, factores de riesgo.

## Abreviaturas:

CAKUT: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*

RVU: Reflujo vesicoureteral

SNV: *Single nucleotide variants* (variantes patogénicas de nucleótido único)

CNV: *Copy number variation* (variantes patogénicas del número de copias)

MODY: *Maturity onset diabetes of the youth*

GWAS: *Genome-wide association studies* (estudios de asociación del genoma completo)

PAX2: *Paired box gene 2*

EYA1: *Eyes absent homolog 1*

BOR: Síndrome branquio-oto-renal

SALL1: *Spalt-like transcription factor 1*

TBS: Síndrome de Townes-Brocks

GATA3: *GATA binding protein 3*

HDR: Síndrome de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y enfermedad renal

PBX1: *Pre-B cell leukemia transcription factor 1*

Recibido: 15/9/22. Aceptado: 5/10/22

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario, o CAKUT (acrónimo del inglés *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) son un grupo heterogéneo de malformaciones del sistema urinario que resultan de un desarrollo embriológico anormal. Presentan una tasa glo-

bal de 0,5-1 por cada 100 recién nacidos, de acuerdo con la base de datos EUROCAT<sup>1</sup>, y representan el 20-30 % de las anomalías halladas en la ecografía prenatal<sup>2</sup>. Las CAKUT tienen un papel determinante en el 30-50 % de los casos de enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia a nivel internacional<sup>3</sup>, y cercano al 60 % en la población infantil española con ERC, según datos del Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica (REPIR 2, <https://www.aenp.es/registros/que-es-repir.html>).

El espectro fenotípico de las CAKUT es muy amplio e incluye grados variables de malformaciones del parénquima renal (como la displasia, hipoplasia, agenesia renal, disgenesia tubular renal y enfermedades quísticas), malformaciones del tracto urinario superior (como la obstrucción de la unión ureteropélvica o el reflujo vesicoureteral (RVU), entre otros) y malformaciones del tracto urinario inferior (como las válvulas de uretra posterior). Además, existe un amplio espectro de severidad entre las CAKUT, con presentaciones clínicas que abarcan desde condiciones más severas, como la agenesia renal, hasta manifestaciones más leves, como el RVU. En la mayoría de los casos las CAKUT se presentan de forma aislada. Sin embargo, en un 30 % de los casos se asocian a otras anomalías congénitas, que pueden agravar aún más el cuadro clínico<sup>4</sup>.

A nivel internacional, en los últimos años se ha creado la conciencia de la necesidad de agrupar a estos pacientes en registros comunes que permitan profundizar en la comprensión de estas patologías y la implicación de diferentes factores en el desarrollo embrionario de estas. Además, el uso, cada vez más extendido, de las tecnologías avanzadas de estudio molecular ha permitido profundizar en el conocimiento sobre las bases moleculares de las CAKUT e identificar nuevos mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de estas patologías. En esta revisión proporcionamos una visión completa sobre la etiopatogénesis de las CAKUT, profundizando en los diferentes factores im-

plicados y la interrelación entre ellos, además de las alteraciones genéticas más comunes y el pronóstico a largo plazo de pacientes con formas genéticas de CAKUT.

## ETIOLOGÍA DE LAS CAKUT

La etiología de las CAKUT es muy compleja y se encuentra solo parcialmente dilucidada. Una hipótesis ampliamente aceptada sobre la etiología de estas patologías es que los genes esenciales para el correcto desarrollo renal están sujetos a modificaciones genéticas, ambientales y epigenéticas que pueden alterar su regulación y, en consecuencia, resultar en una mayor susceptibilidad de desarrollar CAKUT<sup>5</sup>.

### Factores genéticos

Mientras que la mayoría de los casos de CAKUT se consideran esporádicos, diversos estudios poblacionales muestran una agregación familiar de hasta un 15%<sup>6</sup>. Si tenemos en cuenta la elevada prevalencia de anomalías renales congénitas en el ser humano, este hecho sugiere una importante contribución genética a la aparición de tales anomalías.

Una minoría de casos de CAKUT se explican principalmente por variantes patogénicas de nucleótido único (del inglés *single nucleotide variants* (SNV)) en genes concretos que se heredan de forma monogénica, y que dan lugar a anomalías renales congénitas aisladas o a síndromes que incluyen la presencia de estas anomalías (un 10-15 % de los casos de CAKUT). Estos casos se conocen como CAKUT «monogénico». Hasta la fecha se han descrito más de 50 genes asociados a CAKUT, tanto aislado como sindrómico (Tabla I). Estos genes, en su mayoría, siguen un patrón de herencia autosómico dominante y, con menor frecuencia, un patrón de herencia autosómico

**Tabla I.** Principales genes asociados a CAKUT aislado y sindrómico en humanos.

GEN	NOMBRE DEL GEN	ENFERMEDAD ASOCIADA	HERENCIA
ACE	<i>Angiotensin I converting enzyme</i>	Disgenesia tubular renal	AR
ACTA2	<i>Smooth muscle, actin alpha 2</i>	Síndrome de megavejiga- microcolon-hipoperistaltismo intestinal	AD
ACTG2	<i>Smooth muscle actin, gamma 2</i>	Síndrome de megavejiga- microcolon-hipoperistaltismo intestinal	AD
AGT	<i>Angiotensinogen</i>	Disgenesia tubular renal	AR
AGTR1	<i>Angiotensin II receptor type 1</i>	Disgenesia tubular renal	AR
ANOS1(KAL1)	<i>Anosmin 1</i>	Síndrome de Kallmann	XLR
BMP4	<i>Bone morphogenetic protein 4</i>	CAKUT	AD
BNC2	<i>Basonuclin 2</i>	Obstrucción congénita del tracto urinario inferior	AD
BICC1	<i>Bicaudal C homolog 1</i>	Displasia renal quística	AD
CHD1L	<i>Chromodomain helicase DNA binding protein 1-like</i>	CAKUT	AD
CHD7	<i>Chromodomain helicase DNA binding protein 7</i>	Síndrome de CHARGE	AD
CHRM3	<i>Cholinergic receptor muscarinic 3</i>	Síndrome de prune belly	AR
CHRNA3	<i>Cholinergic receptor nicotinic alpha 3 subunit</i>	Disfunción vesical autónoma, con reflejo pupilar alterado y CAKUT secundario	AR
COL4A1	<i>Collagen type IV alpha 1 chain</i>	CAKUT	AD

GEN	NOMBRE DEL GEN	ENFERMEDAD ASOCIADA	HERENCIA
CRKL	<i>CRK like proto-oncogene, adaptor protein</i>	Agenesia e hipoplasia renal	AD
DIS3L2	<i>DIS3 Like 3'-5' Exoribonuclease 2</i>	Síndrome de Perlman	AR
DSTYK	<i>Dual serine/threonine and tyrosine protein kinase</i>	CAKUT	AD
EYA1	<i>EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1</i>	Síndrome branquio-oto-renal (BOR)	AD
FAM58A	<i>Family with sequence similarity 58</i>	Síndrome STAR	XLD
FAT4	<i>FAT atypical cadherin 4</i>	Síndrome de van Maldergem	AR
FGF20	<i>Fibroblast growth factor 20</i>	Agenesia renal bilateral	AR
FOXC1	<i>Forkhead box C1</i>	CAKUT	AD
FRAS1	<i>Fraser extracellular matrix complex subunit 1</i>	Síndrome de Fraser	AR
FREM1	<i>FRAS1 related extracellular matrix 1</i>	Síndrome de Fraser	AR
FREM2	<i>FRAS1 related extracellular matrix 2</i>	Síndrome de Fraser	AR
GATA3	<i>GATA binding protein 3</i>	Síndrome HDR	AD
GDF6	<i>Growth differentiation factor 6</i>	Síndrome de Klippel-Feil	AD
GFRA1	<i>GDNF family receptor alpha 1</i>	Agenesia renal bilateral	AR
GLI3	<i>GLI family zinc finger 3</i>	Síndrome de Pallister-Hall	AD
GPC3	<i>Glypican 3</i>	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	XLR
GREB1L	<i>GREB1 like retinoic acid receptor coactivator</i>	Agenesia renal y otras CAKUT	AD
GREM1	<i>Gremlin 1, DAN family BMP antagonist</i>	Espectro de síndrome de Fraser/MOTA/BNAR/CAKUT	AR
GRIP1	<i>Glutamate receptor interacting protein 1</i>	Síndrome de Fraser	AR
HNF1B	<i>HNF1 homeobox B</i>	MODY5	AD
HPSE2	<i>Heparanase 2 (inactive)</i>	Síndrome urofacial	AR
HS2ST1	<i>Heparan sulfate 2-O-sulfotransferase 1</i>	Síndrome neurofacial esquelético con o sin agenesia renal	AR
ITGA8	<i>Integrin subunit alpha 8</i>	Agenesia renal	AR
JAG1	<i>Jagged canonical Notch ligand 1</i>	Síndrome de Alagille	AD
KIF14	<i>Kinesin family member 14</i>	CAKUT	AR
LHX1	<i>LIM homeobox 1</i>	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	AD
LIFR	<i>Leukemia inhibitory factor receptor</i>	CAKUT	AD
LRIG2	<i>Leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 2</i>	Síndrome urofacial	AR
LRP4	<i>LDL receptor related protein 4</i>	Síndrome de Cenani-Lenz	AR
MYH11	<i>Myosin heavy chain 11</i>	Síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal	AR
NADSYN1	<i>NAD synthetase 1</i>	Síndrome de defectos vertebrales, cardiacos, renales y de las extremidades	AR
NEK8	<i>NIMA related kinase 8</i>	Síndrome de Ivemark II	AR
NOTCH2	<i>Notch receptor 2</i>	Síndrome de Alagille, síndrome de Hajdu-Cheney	AD
NRIP1	<i>Nuclear receptor interacting protein 1</i>	CAKUT	AD
PAX2	<i>Paired box 2</i>	Síndrome renal-coloboma	AD
PBX1	<i>PBX homeobox 1</i>	CAKUT	AD
REN	<i>Renin</i>	Disgenesia tubular renal	AR
RET	<i>Ret proto-oncogene</i>	Enfermedad de Hirschsprung con o sin agenesia renal	AD
ROBO2	<i>Roundabout guidance receptor 2</i>	CAKUT (principalmente asociado a reflujo vesicoureteral)	AD
SALL1	<i>Spalt like transcription factor 1</i>	Síndrome de Townes-Brocks	AD
SALL4	<i>Spalt like transcription factor 4</i>	Síndrome de Okihiro	AD
SIX1	<i>SIX homeobox 1</i>	Síndrome de BOR	AD
SIX2	<i>SIX homeobox 2</i>	CAKUT	AD
SIX5	<i>SIX homeobox 5</i>	Síndrome de BOR	AD
SLIT2	<i>Slit guidance ligand 2</i>	CAKUT	AD
SLIT3	<i>Slit guidance ligand 3</i>	CAKUT	AR
SOX11	<i>SRY-box transcription factor 11</i>	CAKUT	AD
SOX17	<i>SRY-box transcription factor 17</i>	Reflujo vesicoureteral	AD
SRGAP1	<i>SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1</i>	CAKUT (+/- discapacidad intelectual)	AD

GEN	NOMBRE DEL GEN	ENFERMEDAD ASOCIADA	HERENCIA
<i>TBC1D1</i>	<i>TBC1 domain family member 1</i>	CAKUT	AD
<i>TBX18</i>	<i>T-box transcription factor 18</i>	CAKUT	AD
<i>TBX3</i>	<i>T-box transcription factor 3</i>	Síndrome ulnar mamario	AD
<i>TNXB</i>	<i>Tenascin XB</i>	Reflujo vesicoureteral	AD
<i>TRAP1</i>	<i>TNF receptor associated protein 1</i>	CAKUT y CAKUT en asociación con el síndrome de VACTERL	AR
<i>UPK3A</i>	<i>Uroplakin 3A</i>	CAKUT	AD
<i>WNT4</i>	<i>Wnt family member 4</i>	CAKUT aislado (hipoplasia renal), síndrome de SERKAL, aplasia mülleriana e hiperandrogenismo	AD
<i>WNT9B</i>	<i>Wnt family member 9B</i>	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	AD
<i>ZMYM2</i>	<i>Zinc finger MYM-type containing 2</i>	Síndrome de neurodesarrollo craneofacial con anomalías renales y cardíacas variables	AD

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XLR, ligada al cromosoma X recesiva; XLD, ligada al cromosoma X dominante.

recesivo o ligado al cromosoma X. En muchos casos, sin embargo, las mutaciones aparecen *de novo* en los pacientes afectados. Los genes más frecuentemente implicados en CAKUT monogénico son *HNF1B* y *PAX2*<sup>5</sup>, mientras que las variantes patogénicas en otros genes representan tan solo un pequeño porcentaje de casos<sup>7</sup>. Esta amplia heterogeneidad genética es la principal razón por la cual en la actualidad se utilizan grandes paneles multigénicos de secuenciación masiva que incluyen todos los genes descritos para el estudio del potencial origen genético en pacientes con estas anomalías.

Las variantes patogénicas del número de copias (del inglés *copy number variation* (CNV)) son otra causa importante de CAKUT monogénico. Las CNV son variaciones estructurales en el genoma de un individuo en forma de ganancias (duplicaciones e inserciones) o pérdidas (deleciones) de fragmentos de ADN. Estas CNV varían en tamaño desde 1 kb hasta varias megabases (Mb), pudiendo

incluir un único gen, un solo exón o, incluso, múltiples genes (deleción o inserción de genes contiguos). Las CNV, que ocurren ampliamente en nuestros genomas, son una fuente importante de variación genética, tanto normal como patogénica, y se ha demostrado que están involucradas en una extensa variedad de enfermedades humanas, incluidos los trastornos del desarrollo como CAKUT<sup>8,9</sup>. Diversos estudios muestran que las CNV están significativamente enriquecidas en formas sindrómicas y no sindrómicas de CAKUT, detectándose entre el 6 % y el 17 % de individuos con CAKUT<sup>8</sup>. La Tabla II resume las CNV más comunes relacionadas con CAKUT.

Aunque existe una fuerte evidencia del origen monogénico de las CAKUT, más del 70 % de los casos no se explican por SNV o CNV patogénicos. Esto sugiere la posible contribución de otros factores genéticos, epigenéticos y ambientales en la aparición de estas anomalías<sup>10</sup>.

**Tabla II.** Principales CNV asociadas a CAKUT.

LOCUS	TIPO DE CNV	GEN DRIVER DEL FENOTIPO RENAL	PRINCIPALES MANIFESTACIONES RENALES EN HUMANOS	SÍNDROMES Y PRINCIPALES MANIFESTACIONES EXTRARRENALES
1q21	Deleción/Duplicación	N/A	Hipoplasia/displasia/quistes renales, VUP, EPU, RVU <sup>47</sup>	Enfermedades del neurodesarrollo, malformaciones cardíacas, malformaciones esqueléticas, anomalías endocrinas, cataratas y anomalías gastrointestinales <sup>47,48</sup>
4p16.1-p16.3	Deleción	N/A	Hipoplasia/displasia/quistes renales <sup>47</sup>	Síndrome de Wolf-Hirschhorn <sup>47</sup>
16p11.2	Deleción/Duplicación	<i>TBX6</i>	Hipoplasia/displasia/quistes renales, VUP, EPU, RVU, duplicación del sistema colector <sup>47</sup>	TEA, defectos cardíacos congénitos, anomalías vertebrales, macrocefalia, sordera <sup>47,49</sup>
16p13.11	Deleción/Duplicación	N/A	Hipoplasia/displasia/quistes renales, EPU, duplicación del sistema colector <sup>47</sup>	Enfermedades del neurodesarrollo, malformaciones cardíacas, malformaciones del SNC, malformaciones esqueléticas y rasgos dismórficos <sup>47,50</sup>
17q12	Deleción/Duplicación	<i>HNF1B</i>	Hipoplasia/displasia/quistes renales, VUP, EPU, duplicación del sistema colector <sup>47</sup>	Síndrome asociado a <i>HNF1B</i> , enfermedades del neurodesarrollo y neuropsiquiátricas <sup>47</sup>
22q11.2	Deleción/Duplicación	<i>CRKL</i>	Hipoplasia/displasia/quistes renales, VUP, EPU, sistema colector dual, RVU <sup>47</sup>	Síndrome de DiGeorge/ síndrome velocardiofacial <sup>47</sup>

CAKUT, *congenital anomalies of the kidney and urinary tracts*; VUP, válvulas de uretra posterior; SNC, sistema nervioso central; TEA, trastorno del espectro autista; EPU, estenosis de la unión pieloureteral; RVU, reflujo vesicoureteral.

## Factores de riesgo ambientales

El conocimiento sobre los factores ambientales asociados con el riesgo de desarrollar CAKUT en la actualidad sigue siendo limitado. Sin embargo, diversos estudios han encontrado asociaciones entre la aparición de CAKUT y diferentes factores maternos.

A nivel de déficits nutricionales, en modelos murinos se ha descrito que una dieta baja en proteínas durante la gestación es un factor de riesgo de desarrollo de CAKUT y de un menor número de nefronas al nacer<sup>11</sup>. Además, estudios realizados en la población holandesa que sufrió el llamado «invierno del hambre» durante la Segunda Guerra Mundial han demostrado en los hijos de las madres gestantes en esa época una mayor incidencia de albuminuria y ERC asociada durante la edad adulta, como consecuencia probable de la formación de un menor número de nefronas durante el desarrollo embrionario o hipoplasia renal relativa<sup>12</sup>.

Del mismo modo, el déficit de vitamina A en la madre gestante ha sido relacionado con un menor volumen renal en el niño en varios estudios de casos-controles que comparaban madres con y sin este déficit nutricional<sup>13,14</sup>. Se ha demostrado que los genes asociados con la vitamina A también están relacionados con múltiples genes implicados en el desarrollo embrionario renal y con genes cuyas alteraciones se han relacionado con el desarrollo de CAKUT<sup>15</sup>.

La diabetes gestacional, y especialmente la diabetes previa al embarazo, han demostrado ser factores de riesgo del desarrollo de anomalías congénitas en general en el feto, y concretamente pueden aumentar hasta por dos veces el riesgo de desarrollo de CAKUT en el feto, particularmente válvulas de uretra posterior<sup>16,17</sup>. Esto se debe al efecto disruptor de la hiperglucemia durante las primeras etapas de la nefrogénesis, probablemente debido a cambios en la expresión de los genes que controlan este proceso<sup>18</sup>. Asimismo, la obesidad en la madre gestante se ha demostrado como un factor aislado que aumenta el riesgo de desarrollo de CAKUT en el feto<sup>16,19</sup>.

Por otro lado, el uso de alcohol durante el embarazo se ha demostrado como factor de riesgo de desarrollo de CAKUT. El metabolismo del alcohol interfiere con el metabolismo del retinol, y el defecto de vitamina A interfiere potencialmente en el control genético de las primeras etapas de la nefrogénesis<sup>20</sup>. El uso de cocaína en el embarazo se ha asociado igualmente a un riesgo más elevado de desarrollo de CAKUT en el feto<sup>21</sup>.

Por último, está ampliamente descrito el riesgo elevado de disgenesia tubular y disfunción renal severa en los fetos cuyas madres consumen durante el embarazo fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, particularmente en el segundo y tercer trimestre<sup>22</sup>. Estas anomalías son similares a las que se producen en los pacientes con disgenesia tubular renal debido a alteraciones de genes relacionados con el sistema reni-

na-angiotensina-aldosterona, y se han demostrado en numerosos modelos murinos clásicos.

## Factores de riesgo epigenéticos

Las modificaciones epigenéticas son «interruptores» moleculares capaces de regular la actividad o expresión de los genes, lo que puede derivar en un cambio en el fenotipo sin necesidad de que se produzca un cambio en el genotipo<sup>9</sup>. El papel de la epigenética en las CAKUT no se ha estudiado extensamente, ya que el hecho de que el epigenoma sea específico de tejido, y se remodele dinámicamente debido a factores ambientales, exige que su evaluación sea durante la embriogénesis y dentro del tejido embrionario afectado, dificultando, de esta manera, la evaluación del epigenoma en las CAKUT<sup>10</sup>. Entre los mecanismos epigenéticos mejor estudiados en las enfermedades renales destacan la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la regulación génica basada en el ARN no codificante. En los últimos años se ha demostrado, principalmente en estudios con animales, que los factores epigenéticos juegan un papel importante en el desarrollo renal mediante la activación o silenciamiento de genes reguladores claves. Por ejemplo, estudios recientes han demostrado la importancia de las metiltransferasas de ADN en la regulación de la expresión génica durante la nefrogénesis: modelos murinos con ausencia de la metiltransferasa de ADN DNMT1 presentan anomalías renales severas<sup>9,10,23</sup>.

## INTERRELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES FACTORES PARA EL DESARROLLO DE CAKUT

Los casos de CAKUT monogénico se caracterizan por una gran variabilidad fenotípica, tanto intraindividual como interindividual. La variabilidad intraindividual alude a la coocurrencia de diferentes anomalías dentro del mismo individuo, mientras que la variabilidad interindividual indica que pacientes con la misma variante patogénica pueden presentar diferentes subfenotipos de CAKUT y de gravedad variable, con o sin características extrarrenales, incluso dentro de la misma familia. Además, también se ha descrito penetrancia incompleta en estas familias, lo que significa que los familiares portadores de las variantes genéticas potencialmente causales puede que no se vean afectados. Todo esto demuestra la naturaleza multifactorial y la compleja correlación genotipo-fenotipo que existe en estas patologías.

Se desconocen los determinantes exactos de la expresividad y penetrancia en estas patologías; sin embargo, los factores ambientales y epigenéticos pueden afectar directamente al fenotipo CAKUT<sup>5</sup>. Asimismo, existe una opinión creciente que respalda una contribución importante de variantes genéticas comunes de pequeño efecto, tanto a la expresividad y penetrancia de estas anomalías como a su aparición. Para identificar estas variantes comunes, se necesitan estudios a gran escala, como los estudios de asociación del genoma completo (del inglés *genome-wide association studies* (GWAS)), en grandes cohortes de casos y controles pareados por etnia y sexo. En la actualidad,

existe un número bajo de estudios de GWAS en CAKUT. Es posible que los estudios de asociación no hayan tenido tanto éxito en CAKUT como en otras enfermedades complejas porque los subfenotipos específicos, como el reflujo vesicoureteral, son malformaciones comunes que necesitan tamaños de muestra muy grandes para tener suficiente poder estadístico para identificar locus que confieren riesgo de desarrollar CAKUT<sup>5,24</sup>.

En definitiva, se necesitan muchos más estudios para comprender las complejas interacciones entre las variantes genéticas comunes de pequeño efecto y las causas ambientales y epigenéticas para esclarecer la etiología de las CAKUT en la mayoría de los casos, así como para saber si —y de qué manera— las interacciones específicas están asociadas con determinados subfenotipos<sup>9</sup>.

## ANOMALÍAS GENÉTICAS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE CAKUT

La mayoría de los genes asociados con el desarrollo de CAKUT se pueden catalogar en uno de los siguientes tres grupos: (I) factores de transcripción (p. ej., *HNF1B*, *PAX2*); (II) moléculas de señalización intracelular (p. ej., *ROBO2*); (III) componentes de la matriz extracelular del riñón en desarrollo (p. ej., *FRAS1*, *FREM2*, *ITGA8*)<sup>1</sup>.

En la siguiente sección revisaremos algunos de los genes consolidados como responsables de CAKUT, cuyas alteraciones genéticas son relativamente prevalentes.

### **HNF1B**

El gen *HNF1B*, localizado en el cromosoma 17, locus 17q12, codifica el factor nuclear del hepatocito 1β (*HNF1B*), también conocido como factor de transcripción-2 (*TCF2*). *HNF1B* es un miembro de la superfamilia de factores de transcripción que contiene un homeodominio y desempeña un papel importante en el desarrollo embrionario de múltiples órganos, entre los que se incluyen los riñones y el tracto urogenital, páncreas, pulmón, hígado e intestino. Las variantes patogénicas en este gen son la causa más conocida de CAKUT monogénico (representa del 5 al 31 % de los casos)<sup>25</sup>. Inicialmente se describieron vinculadas a la diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the youth*), pero posteriormente se vio que asociaban con mucha mayor frecuencia anomalías renales congénitas. Estas anomalías renales congénitas son generalmente displasias quísticas bilaterales relacionadas con otras anomalías urológicas. Dichas anomalías renales aparecen a menudo de forma aislada, sobre todo en pacientes de corta edad, pero posteriormente pueden asociar atrofia pancreática parcial con o sin diabetes, alteraciones genitales estructurales, elevación de transaminasas, hiperuricemia e hipomagnesemia<sup>26</sup>. La correlación genotipo-fenotipo en los casos de pacientes con anomalías renales congénitas con variantes patogénicas en el gen *HNF1B* es limitada. Además, la penetrancia es incompleta, pudiendo aparecer una disfunción renal severa desde la etapa

prenatal, con compromiso de la viabilidad fetal<sup>27</sup>. Aunque la herencia es autosómica dominante, aparecen *de novo* en más de la mitad de los casos. Además, se cree que aproximadamente el 50 % de los pacientes con anomalías en el gen *HNF1B* presentan deleciones heterocigotas del gen completo o de uno de sus exones. El diagnóstico de estas mutaciones, aunque no modifica la historia natural de la enfermedad renal (en torno a 2/3 tendrán una ERC terminal en la vida adulta), sí ayuda a la comprensión y control del resto de las anomalías asociadas. Por ejemplo, estos pacientes pueden presentar elevación de enzimas hepáticas persistente, pero sin deterioro de la función hepática, por lo que no deben tener sistemáticamente una biopsia hepática diagnóstica. Igualmente, la aparición de hiperuricemia no tiene por qué indicar un deterioro de la función renal, ya que es inherente a esta patología.

### **PAX2**

El gen *PAX2*, localizado en el cromosoma 10, locus 10q24.31, codifica el factor de transcripción *paired box gene 2* (*PAX2*). Se expresa a nivel embrionario, fundamentalmente en el tejido renal y ocular. Es la segunda causa más común de CAKUT monogénico, originando alrededor del 5 % de los casos<sup>27</sup>. El 90 % de los pacientes con variantes patogénicas en este gen presenta anomalías renales congénitas, fundamentalmente hipoplasia-displasia renal asociada en algunos casos a RVU. En torno al 75 % de los pacientes presentará anomalías oculares, sobre todo coloboma retiniano y displasia del nervio óptico<sup>28</sup>. Sin embargo, estas alteraciones a menudo pasan desapercibidas por ser asintomáticas, a menos que se realice un fondo de ojo. Recientemente, las variantes patogénicas heterocigotas en *PAX2* se han asociado con la glomerulosclerosis focal y segmentaria que se presenta clínicamente como síndrome nefrótico resistente a los esteroides en adultos<sup>29</sup> y en niños<sup>30</sup>. Otras manifestaciones extrarrenales asociadas con *PAX2* incluyen hiperuricemia, amilasa pancreática elevada y retraso en el desarrollo, entre otros<sup>31</sup>. La herencia es autosómica dominante, aunque en torno al 50 % de los casos son *de novo*. La penetrancia es incompleta y en ocasiones la anomalía renal es tan severa como para comprometer la viabilidad fetal<sup>27</sup>. Del mismo modo, el diagnóstico de estas variantes patogénicas en un paciente a menudo da lugar a diagnósticos en otros miembros de la familia con anomalías renales u oculares no conocidas, y permite de nuevo orientar el asesoramiento del paciente y sus familiares.

### **EYA1**

El gen *EYA1*, localizado en el cromosoma 8, locus 8q13.3, codifica el factor de transcripción *eyes absent homolog 1* (*EYA1*). *EYA1* es un factor de transcripción esencial en el desarrollo renal, así como en la morfogénesis de ojo, oído y arcos branquiales. Las variantes patogénicas en este gen se han descrito asociadas al síndrome branquio-oto-renal (BOR [MIM 113650]), que se caracteriza por la presencia de anomalías de los arcos branquiales (hendiduras branquiales, fistulas, quistes), déficit de audición debido a defectos morfológicos en los oídos (malformaciones

del pabellón auricular, apéndices preauriculares, hipoa-cusia conductiva o neurosensorial) y malformaciones renales (malformaciones urológicas, hipoplasia o agenesia renal, displasia renal, quistes renales) [www.orpha.net, ORPHA:107]. Las anomalías renales congénitas están presentes en dos tercios de los pacientes con BOR, mostrando un grado variable de severidad<sup>32</sup>. Se han detectado variantes patogénicas en este gen en hasta el 72 % de los pacientes con BOR<sup>33-35</sup>.

### SALL1

El gen *SALL1*, localizado en el cromosoma 16, locus 16q12.1, codifica el factor de transcripción *spalt-like transcription factor 1 (SALL1)*. Este gen actúa como represor transcripcional en la organogénesis y presenta un papel esencial en la invasión de la yema ureteral durante el desarrollo renal. Las variantes patogénicas en *SALL1* se han descrito asociadas al síndrome de Townes-Brocks (TBS, por sus siglas en inglés [MIM 107480])<sup>36</sup>, caracterizado por la presencia de anomalías renales, malformaciones anales, pabellones auriculares displásicos que suelen estar asociados a una deficiencia auditiva neurosensorial y/o conductiva, y malformaciones del pulgar [ORPHA:857]. Sin embargo, cabe destacar que el fenotipo TBS es muy variable y se superpone con el de otros síndromes congénitos que involucran el aparato genitourinario, como el síndrome BOR, síndrome VACTERL y ciliopatías<sup>37,38</sup>. Hasta la fecha, *SALL1* es el único gen que se ha asociado con el fenotipo TBS y, en la mayoría de los casos, se detecta una variante patogénica en *SALL1* como causa de la enfermedad. Las anomalías renales asociadas a variantes patogénicas en este gen incluyen hipoplasia renal, ectopia renal, riñones poliquísticos y RVU<sup>32,37</sup>, mientras que entre las anomalías extrarrenales se pueden encontrar, aunque no siempre, malformaciones del cerebro, pies, ojos y genitales, así como anomalías cardíacas<sup>37</sup>.

### GATA3

El gen *GATA3*, localizado en el cromosoma 10, locus 10p14, codifica el factor de transcripción *GATA binding protein 3 (GATA3)*, perteneciente a la familia *GATA zinc-finger*, que realiza funciones esenciales durante la organogénesis, como la regulación del desarrollo del oído interno, las paratiroides y los riñones. En humanos, la haploinsuficiencia de *GATA3* causa el síndrome de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial, enfermedad renal (HDR [MIM 146255]), que se trata de un trastorno genético, clínicamente heterogéneo, caracterizado por la tríada de hipoparatiroidismo (H), sordera neurosensorial (D) y enfermedad renal (R) [ORPHA:2237]. Entre las anomalías renales observadas en pacientes con HDR destacan el riñón único, la displasia e hipoplasia renal, y el RVU<sup>39</sup>. Además, se han descrito manifestaciones extrarrenales asociadas<sup>40,41</sup>. Las variantes patogénicas en *GATA3* siguen un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, aunque también pueden ocurrir *de novo*<sup>42</sup>. Alrededor del 40 % de las alteraciones genéticas halladas en este gen corresponden a deleciones o inserciones. En aquellos casos con sospecha de HDR que no presenten variantes patogénicas en

*GATA3*, se deben considerar otros síndromes que cursan con hipoparatiroidismo y CAKUT, como el síndrome de DiGeorge<sup>41</sup>.

### PBX1

El gen *PBX1*, localizado en el cromosoma 1, locus 1q23.3, codifica una proteína nuclear que pertenece a la familia de factores de transcripción *PBX homeobox (PBX1 o pre-B cell leukemia transcription factor 1)*. *PBX1* regula la expresión génica durante la embriogénesis y tiene un papel fundamental en la nefrogénesis y la neurogénesis<sup>43</sup>. Las variantes patogénicas en este gen se han descrito asociadas tanto a CAKUT sindrómico como a CAKUT aislado, con una amplia variabilidad fenotípica. Se ha descrito un espectro de manifestaciones renales muy variable que incluye proteinuria, nefrocalcinosis, quistes renales y diferentes fenotipos de CAKUT, como hipoplasia y displasia renal, agenesia renal, riñón en herradura, riñón ectópico, reflujo vesicoureteral, uréter bífido, entre otros. En cuanto a las manifestaciones extrarrenales, estas incluyen anomalías que involucran el oído externo, el arco branquial, el corazón y los genitales, así como discapacidad intelectual y del desarrollo<sup>43-45</sup>.

## CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DE LA PRESENCIA DE ANOMALÍAS GENÉTICAS CAUSALES

La disminución de la masa renal funcionante al nacer debido a una anomalía renal congénita, sea de la causa que sea, es un factor de riesgo claro para el desarrollo de proteinuria, hipertensión y ERC en el adulto. En población pediátrica a nivel mundial, la causa más frecuente de ERC avanzada, con necesidad de una terapia de depuración extrarrenal o trasplante renal, es la presencia de CAKUT. Esto se sigue cumpliendo en el adulto joven, en el que la presencia de una anomalía renal congénita grave es una causa frecuente de necesidad de trasplante renal.

La presencia de anomalías renales congénitas de causa genética puede dar lugar a fenotipos graves con alteración importante de la función renal desde el inicio de la vida. A pesar de que, como se ha descrito, los fenotipos asociados a estas alteraciones moleculares son muy variables en tipo y gravedad, la afectación renal tiende a ser bilateral, y esto puede conferir un riesgo mayor de ERC a largo plazo<sup>46</sup>.

Además, las alteraciones moleculares en algunos de los genes descritos dan lugar también a anomalías extrarrenales asociadas. Estas pueden empeorar el pronóstico renal a largo plazo al ser también factores de riesgo de progresión. Así, la diabetes asociada en algunos pacientes con mutaciones en *HNF1B* actúa como factor de riesgo adquirido de ERC a largo plazo, como sucedería en cualquier paciente diabético.

## CONCLUSIONES

Las CAKUT son malformaciones frecuentes, y aunque generalmente son leves y no implican una disfunción renal a largo plazo, las formas más graves son la causa más frecuente de ERC en el niño y en el adulto joven. Un cierto número de estas anomalías se deben a alteraciones genéticas que se pueden heredar y que frecuentemente implican la asociación de alteraciones en otros órganos. El diagnóstico genético en estos casos permite orientar el asesoramiento del paciente y sus familiares con información sobre la historia natural de la enfermedad, la presencia de otras anomalías asociadas, la herencia y la penetrancia de la enfermedad, y también sobre la viabilidad de los familiares como donantes vivos en el habitual caso de requerir un trasplante renal.

## Financiación

Para la realización de esta revisión, los autores declaran no haber recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Agradecimientos

Queremos trasladar nuestro más sincero agradecimiento a los pacientes y sus familias por su participación. Asimismo, agradecemos al personal de la sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Cruces, y al personal del Grupo de Investigación de Enfermedades Renales Hereditarias y Raras del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, su colaboración en el conocimiento sobre las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario.

Sara Gómez Conde es beneficiaria de una ayuda del Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor del Departamento de Educación del Gobierno Vasco (PRE\_2021\_1\_0042).

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Kohl S, Habbig S, Weber LT, Liebau MC. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr.* 2021;8(1).
- Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131-44.
- Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):796-804.
- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet.* 2014;57(7):322-8.
- Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):720-31.
- Viswanathan A, Dawman L, Tiewsoh K, Saxena AK, Dutta S, Suri D. Screening of renal anomalies in first-degree relatives of children diagnosed with non-syndromic congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(2):184-90.
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(2):239-54.
- Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 2012;91(6):987-97.
- Knoers NVAM. The term CAKUT has outlived its usefulness: the case for the defense. *Pediatr Nephrol.* 2022;1:3.
- Murugapopathy V, Gupta IR. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723.
- Yu M, Tan L, Chen J, Zhai Y, Wu X, Xu H, et al. Intrauterine low-protein diet disturbs metanephric gene expression and induces urinary tract developmental abnormalities in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(3):732-9.
- Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485-91.
- Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, Muthayya S, Dwarkanath P, Iyengar A, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: A pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(2):209-14.
- El-Khashab EK, Hamdy AM, Maher KM, Fouad MA, Abbas GZ. Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neonatal kidney size. *J Perinat Med.* 2013;41(2):199-203.
- Ozsisik O, Ehrhart F, Evelo CT, Mantovani A, Baudot A. Overlap of vitamin A and vitamin D target genes with CAKUT-related processes. *F1000Res.* 2021;10:395.
- Groen in 't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF, Wijers CHW, van der Zanden LFM, Knoers NVAM, et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2016;106(7):596-603.
- Parimi M, Nitsch D. A systematic review and meta-analysis of diabetes during pregnancy and congenital genitourinary abnormalities. *Kidney Int Reports.* 2020;5(5):678-93.
- Kanwar YS, Nayak B, Lin S, Akagi S, Xie P, Wada J, et al. Hyperglycemia: Its imminent effects on mammalian nephrogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(7):858-66.
- Jadresi L, Au H, Woodhouse C, Nitsch D. Pre-pregnancy obesity and risk of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT)—systematic review, meta-analysis and ecological study. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):119-32.
- Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(11):1891.
- Battin M, Albersheim S, Newman D. Congenital genitourinary tract abnormalities following cocaine exposure in utero. *Am J Perinatol.* 1995;12(6):425-8.
- Sekine T, Miura KI, Takahashi K, Igarashi T. Children's to-



- xicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci.* 2009;34 Suppl 2: SP245-50.
23. Chan K, Li X. Current epigenetic insights in kidney development. *Genes (Basel).* 2021;12:1281.
  24. Westland R, Renkema KY, Knoers NVAM. Clinical integration of genome diagnostics for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(1):128-37.
  25. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(2):102-12.
  26. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Chen YZ, Bennett CL, Xiong XS, Mei CL, Shi YQ, Chen XM. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(22):3326-33.
  27. Madariaga L, Morinière V, Jeanpierre C, Bouvier R, Loget P, Martinovic J, et al. Severe prenatal renal anomalies associated with mutations in HNF1B or PAX2 genes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1179-87.
  28. Cheong HI, Cho HY, Kim JH, Yu YS, Ha IS, Choi Y. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(9):1283-89.
  29. Barua M, Stellacci E, Stella L, Weins A, Genovese G, Muto V, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1942-53.
  30. Vivante A, Chacham OS, Shril S, Schreiber R, Mane SM, Podeshakked B, et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1607-13.
  31. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-Related Disorder. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editores. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington; 1993.
  32. Vivante A, Hildebrandt F. Genetics of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. En: Barakat AJ, Rushton HG, editores. *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: clinical implications in children.* Cham, Switzerland: Springer; 2016. pp. 303-22.
  33. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, Cucci RA, Vervoort VS, Schwartz CE, et al. Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat.* 2004;23(6):582-9.
  34. Unzaki A, Morisada N, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, et al. Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. *J Hum Genet.* 2018;63(5):647-56.
  35. Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(10):2231-43.
  36. Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet.* 1998;18(1):81-3.
  37. Kohlhase J. Townes-Brocks Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editores. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington; 1993.
  38. Bozal-Basterra L, Martín-Ruiz I, Pirone L, Liang Y, Sigurdsson JO, Gonzalez-Santamarta M, et al. Truncated SALL1 impedes primary cilia function in Townes-Brocks Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2018;102(2):249-65.
  39. Van Esch H, Devriendt K. Transcription factor GATA3 and the human HDR syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(9):1296-300.
  40. Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y, et al. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet.* 2001;38(6):374.
  41. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A.* 2018;176(6):1341-8.
  42. Lemos MC, Thakker R V. Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome: 20 Years after the identification of the first GATA3 mutations. *Hum Mutat.* 2020;41(8):1341-50.
  43. Le Tanno P, Breton J, Bidart M, Satre V, Harbuz R, Ray PF, et al. PBX1 haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *J Med Genet.* 2017;54(7):502-10.
  44. Heidet L, Morinière V, Henry C, De Tomasi L, Reilly ML, Humbert C, et al. Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):2901-14.
  45. Slavotinek A, Risolino M, Losa M, Cho MT, Monaghan KG, Schneidman-Duhovny D, et al. De novo, deleterious sequence variants that alter the transcriptional activity of the homeoprotein PBX1 are associated with intellectual disability and pleiotropic developmental defects. *Hum Mol Genet.* 2017;26(24):4849-60.
  46. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76(5):528-33.
  47. Verbitsky M, Westland R, Perez A, Kiryluk K, Liu Q, Krithivasan P, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet.* 2019;51(1):117-27.
  48. Bernier R, Steinman KJ, Reilly B, Wallace AS, Sherr EH, Pojman N, et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet Med.* 2016;18(4):341-9.
  49. Groopman EE, Povysil G, Goldstein DB, Gharavi AG. Rare genetic causes of complex kidney and urological diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(11):641-56.
  50. Allach El Khattabi L, Heide S, Caberg JH, Andrieux J, Doco Fenzy M, Vincent-Delorme C, et al. 6p13.11 microduplication in 45 new patients: refined clinical significance and genotype-phenotype correlations. *J Med Genet.* 2020;57:301-7.